ÜBER DIE

EINFÜHRUNG VON ARZNEIMITTELN DURCH ELECTRO-DIFFUSION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

VORGELEGT VON

CARL WILDNER,

AUS WÜRZBURG.

WÜRZBURG 1884.

ÜBER DIE

EINFÜHRUNG VON ARZNEIMITTELN DURCH ELECTRO-DIFFUSION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

VORGELEGT VON

CARL WILDNER,

AUS WÜRZBURG.

WÜRZBURG 1884.

Referent:

Herr Prof. Dr. Kunkel.

Ueber die Einführung von Arzneimitteln durch Electro-Diffusion.

I.

Die neuere Forschung war mit Hilfe der weittragenden Fortschritte auf dem Gebiete der Naturwissenschaften, wie auch unter Benützung der in vieler Hinsicht unentbehrlichen Thierversuche in der Lage, in Bezug auf Vervollkommnung unserer gesammten Materia medica eine umfassende und vielfach von vorzüglichem Erfolge gekrönte Thätigkeit zu entfalten: nicht nur, dass Mittel von zweifelhafter oder unsicherer Wirkung durch zuverlässigere ersetzt wurden, es wurden auch für die einzelnen Heilmittel richtigere Indicationen aufgestellt, beziehungsweise ihr therapeutischer Werth auf das richtige Mass zurückgeführt, endlich lernte man auch die Resorbirbarkeit mancher Arzneistoffe durch Ueberführung in verwandte chemische Verbindungen ermöglichen oder erhöhen.

Hand in Hand mit den Ergebnissen dieser Forschungen geht in den jüngsten Decennien der mächtige Aufschwung in der Therapie, nachdem man mit dem scheinbar durch seine Altehrwürdigkeit sanctionirten System der blossen Empirie gebrochen und an dessen Stelle eine rationelle Basis, ein Verfahren gesetzt hatte, das erst erwog, dann wagte.

Während wir nun in der Art und Weise der Einführung von Arzneimitteln bei Heilbestrebungen, welche das erkrankte Organ direct mit den Heilmitteln in Berührung zu bringen suchen, also bei der *örtlichen Therapie*, die mannigfachsten Methoden ausgebildet und angewandt finden — es sei nur

darauf hingedeutet, welche Summe von Verfahren zwischen der einfachsten und jedenfalls ursprünglichsten Methode der thermischen Einwirkung bis zur antiseptischen Wundbehandlung und dem so vielfach brauchbaren electrischen Strome liegt, — so sind wir behufs Erzielung einer *Allgemeinwirkung* in der Regel fast ausschliesslich auf die Application per os angewiesen, wenn man allenfalls von den in den jüngsten Jahren zu hohem Ansehen gelangten subcutanen Injectionen, deren Anwendung indessen auch nur ein auf eine gewisse Anzahl von Arzneistoffen beschränktes Feld der Thätigkeit besitzt, oder der noch in beschränkterem Masse angewendeten Application per Klysma absieht.

Alle jene Methoden aber, welche man früher als endermatische Application übte und beschrieb, sind nunmehr so ziemlich verlassen — die Mercurial-Inunctionskur etwa ausgenommen, und auch diese ist schon verschiedentlich auf den Aussterbeetat gesetzt worden. Ueberdies ist durch die neueren Untersuchungen über Hautresorption den Aerzten der Glaube an eine Aufnahme der überwiegenden Mehrzahl von Arzneistoffen durch die unverletzte Haut, wenigstens unter normalen Verhältnissen, vollständig genommen.

Neuerdings sind von einigen Forschern in einer bisher nicht gekannten Richtung Versuche gemacht worden, welche, obwohl sie bislang eigentlich zu praktischen Ergebnissen noch nicht geführt haben, vielleicht dennoch in weiterer Fortsetzung geeignet sein könnten, zu einer neuen endermatischen Applicationsmethode zu führen, deren Anwendung nicht zu verwerfen sein dürfte:

> *das Diffusionsvermögen des von der Epidermis aus durch den Körper geleiteten electrischen Stromes zu benützen, um differente Stoffe in den thierischen Organismus einzuführen.*

II.

Prinzipiell ist ja die Frage der Aufnahme chemischer Stoffe durch den electrischen Strom in den Thierkörper schon gelöst. Nachdem E. Dubois-Reymond die früheren vereinzelten Angaben über die Fortführung von Electrolyten in porösen Körpern einer sorgfältigen experimentellen Analyse unterzogen hatte, wurde zuerst von Bruns der Nachweis geliefert, dass es gelingt, Salze, die in Wasser gelöst sind und in dieser Form die Haut nicht durchsetzen können, durch die kataphorische Wirkung des electrischen Stromes in den Organismus einzuführen, so dass dieselben nach ihrer Ausscheidung im Harn nachgewiesen werden können.

Die Priorität der Idee indessen dürfte wohl anderen Forschern zuzusprechen sein. Interessant und an dieser Stelle erwähnenswerth sind die Anfangsversuche in der bezeichneten Richtung, die zunächst den Untersuchungen über die Erscheinungen des in den electrischen Strom eingeschalteten menschlichen Körpers ihren Ursprung zu verdanken haben. So brachte Davy*) seine Finger, nachdem er sie in destillirtes Wasser längere Zeit eingetaucht hatte, mit dem positiven Pole einer Volta'schen Säule in Verbindung, und Phosphor-, Schwefel- und Salzsäure gingen alsbald von seinem Körper in's Wasser über; brachte er sie mit dem negativen Pole in Verbindung, so wurden Alkalien abgeschieden. Die Möglichkeit, auf diese Weise saure und alkalische Verbindungen aus ihrer Vereinigung im lebenden Körper zu lösen, brachte Bequerel, Davy, Fabré Palaprat auf die Idee, *den galvanischen Strom zur endermatischen Ueberführung gewisser reactionsfähiger Substanzen zu benützen.*

Es ist nun nicht erwiesen, ob die angegebenen Beobachter erfolgreiche Versuche angestellt haben; von Fabré-Palaprat ist nur *ein* Experiment angegeben, dessen Gelingen

*) Moritz Meyer: Die Electricität in ihrer Anwendung auf pract Medicin IV. Autl. pag. 29.

noch dazu zweifelhaft ist: „Nachdem er beide Arme einer Frau vollkommen trocken gemacht, belegte er den einen mit einer in Jodkali eingetauchten und mit einer Platinplatte bedeckten Compresse, die er mit dem positiven Pole einer dreissigpaarigen Säule in Verbindung setzte, den andern mit einer durch Amylumlösung befeuchteten, ebenfalls mit einer Platinplatte bedeckten und mit dem negativen Pole in Verbindung gesetzten Compresse; in wenigen Minuten hatte das Amylum eine bläuliche Färbung angenommen, und somit war das Jod durch den Körper zum negativen Pole gelangt.

Neuere von Bruns ebenso wie von M. Rosenthal angestellte Versuche haben dagegen erwiesen, dass zwar am *todten* Körper eine Jodkaliumlösung auch bei unverletzter Epidermis durch einen Körpertheil hindurchgetrieben werden könne, dass aber am *lebenden* Körper, dessen Oberhaut unverletzt ist, bei dem beträchtlichen Leistungswiderstand der Hautdecken Stromstärken gebraucht werden müssten, welche die Integrität der Haut gefährden. War die Epidermis durch ein Vesicator beseitigt, dann konnte nach halbstündiger galvanischer Durchleitung allerdings Jod sowohl im Speichel als im Harn nachgewiesen werden. — Die Erscheinung des Jod, die Fabré-Palaprat am negativen Pole wahrgenommen hat, ist also auf Verdunstung oder auf zufällige Uebertragung zurückzuführen.“

Diese und ähnliche Versuche wurden von Munk*) in ebenso energischer als erfolgreicher Weise fortgesetzt; der Nachweis der gelungenen Einverleibung von arzneilichen Substanzen vermittelst Electro-Diffusion in den Organismus wurde theilweise durch die chemische Analyse nach der Ausscheidung der fraglichen Substanzen im Harn, theilweise durch das Eintreten bestimmter physiologischer Reactionen des Thierkörpers geliefert. Zu diesem Zwecke experimentirte Munk,

*) Munk: Ueber die Einführung differenter Flüssigkeiten durch den galvanischen Strom in den lebenden Körper. Archiv für anatomische Physiologie & pract. Medizin 1873.

ausgehend von der Idee, dass es nur darauf ankomme, die betreffende Substanz in den Körper *einzuführen,* nicht durchzuleiten, da die zahlreichen Gefässe der Cutis und des Unterhautzellgewebes dann die Resorption vermittelten, an Kaninchen mit concentrirter Lösung von salpetersaurem Strychnin, an sich selbst mit einer Lösung von Jodkalium und schwefelsaurem Chinin in folgender Weise:

Er brachte die differente Substanz auf beide Electroden (Dubois'sche Zuleitungsröhren mit Thonpfröpfen), setzte dieselben auf die vorher mit lauwarmem Alcohol gereinigten Oberschenkel des Kaninchens, resp. an seinen eigenen Vorderarm und wechselte von Zeit zu Zeit die Stromesrichtung. Beim Gebrauch einer Grove'schen Säule *von 10—18 Elementen* und bei einer Durchströmungsdauer von 15—45 Minuten war er im Stande, auf Einwirkung von Strychnin am Kaninchen Steigerung der Reflexerregbarkeit bis zum Eintritte von Krampfanfällen zu bewirken, und beim Experimentiren mit schwefelsaurem Chinin, sowie mit Jodkalium am eigenen Vorderarm Chinin, beziehungsweise Jodkalium 6—12 Stunden nach der Application im Harn nachzuweisen.

Munk knüpft an seine Resultate die Meinung, dass sich zu Heilzwecken die galvanische Einführung differenter Flüssigkeiten durch Verstärkung der Säule und gleichzeitige Benutzung mehrerer Electrodenpaare beschleunigen und verstärken lasse; die Wirkung wäre vorzugsweise eine allgemeine, in seltenen Fällen eine locale und böte den Vorzug, dass sie langsam und allmählich steigend eintrete.

III.

Der Versuch ist allerdings in der von Munk geübten Weise am reinsten; es lässt sich aber auch keineswegs leugnen, dass die Versuchseinrichtung eine ziemlich complicirte ist, deren Schwierigkeiten noch durch die erwähnte Munk'sche Schlussfolgerung betreffs der Vermehrung der Electrodenpaare zu therapeutischen Zwecken vermehrt werden. Munk hat, um die Schwächung des Stromes durch Polarisation zu

vermeiden, die Arzneistoffe mittelst unpolarisirbarer Electroden zugeführt, deren Instandsetzung und Erhaltung eine viel zu subtile und zeitraubende Hantirung ist. Trotz dieser Anordnung beobachtete Munk eine schnelle Abnahme der Intensität des Stromes, durch Fortführen der Flüssigkeit in den porösen Electroden und durch Veränderungen in der Haut selbst (innere Polarisation) verursacht. Da ja auch in dem durchfeuchteten Thon, aus welchem die Electroden bestehen, der Strom eine Fortschiebung der tränkenden Flüssigkeit bewirkt, so muss dadurch allmähliches Austrocknen, natürlich unter starker Erhöhung des Leistungswiderstandes, i. e. Stromabnahme erfolgen. Desshalb war es nothwendig, alle 5—10 Minuten die Stromesrichtung zu wechseln und die Electroden frisch zu befeuchten, wesshalb die einzuführende Substanz auch an beiden Electroden anzubringen ist. Der Thon wird ebenfalls mit der zu applicirenden Substanz abgerieben: — das sind lauter Momente, die sich einer thatsächlichen Verwerthung der an und für sich gewiss sehr sinnreichen Methode für den täglichen Gebrauch in der ärztlichen Praxis hemmend in den Weg stellen.

Verfasser dieses nun hat eine Reihe von ähnlichen Beobachtungen, jedoch in ganz vereinfachter Anordnung, angestellt, um zu eruiren, ob die Zufuhr von Arzneimitteln durch Electro-Diffusion nicht mit solchen Hilfsmitteln, wie sie jedem Arzte ohne besonderen Zeit- und Müheaufwand zu Gebote stehen, möglich sei.

Die Versuche wurden in folgender Weise unternommen;

Mit einer wässerigen Lösung der einzuführenden Arzneistoffe wurden zwei handtellergrosse Bäusche von vier- bis sechsfach zusammengefaltetem Filtrirpapier getränkt, diese Bäusche an die Stellen der Haut, wo die Application geschehen sollte, aufgelegt, und auf dieselben sodann die gewöhnlichen zu therapeutischen Zwecken benützten, plattenförmigen Electroden aufgesetzt. Natürlich kam hier nur

der constante Strom zur Anwendung und zwar 8—11 Bunsensche Elemente. Die Anode befand sich jedesmal radialwärts auf der Beugeseite des Vorderarmes, die Kathode etwa 30—40 cm. von der Anode entfernt, entweder ebenfalls auf der Beugeseite oder auch auf der Streckseite des Vorderarmes. Durch Auflegen der imprägnirten Bäusche tritt allerdings eine Schwächung des Stromes durch Polarisation ein. Da aber die electromotorische Kraft der Polarisation zwischen den verwendeten Metallen und den gewöhnlichen Salzlösungen doch höchstens zwischen 1—2 Daniell gelegen ist und in den gewöhnlich zu therapeutischen Zwecken benützten Batterien immer eine sehr hohe Elementenzahl zur Verfügung steht, so ist für die practische Bedeutung und Durchführung der Methode die an den Electroden auftretende Polarisation von gar keinem Belang und kann jedesmal im Versuch durch Vermehrung der Elementenzahl paralysirt werden. Für fortwährende Benetzung der Papierbäusche im Versuch trugen wir natürlich Sorge. Die in der Haut selbst durch den Strom gesetzten Veränderungen in der Flüssigkeitsvertheilung lassen sich einfach beheben, wenn man von Zeit zu Zeit die Papierbäusche entfernt und die angegriffene Hautstelle leicht massirt. Durch die breiten Papierbäusche ist es ermöglicht, dass man eine möglichst grosse Partie der Haut mit der einzuführenden Substanz in Berührung bringt, welcher Umstand bei dem verschiedenen Grade der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe gegen den Strom nur von Vortheil für diese Art der Application sein kann. Die jedesmalige Dauer der Einwirkung des electrischen Stromes betrug genau 30 Minuten. Der Harn wurde in den nächstfolgenden (6—8) Stunden nach dem Versuche aufgefangen. Bei allen Versuchen wurde ein Hauptaugenmerk darauf gerichtet, dass, um alle Zweifel über das Gelingen derselben hintanzuhalten, vor oder während der Versuchszeit eine Einführung der bei den Experimenten verwendeten Mittel in den Organismus auf keinerlei Weise stattfand.

Die sofort nach dem Versuche vorgenommene Untersuchung des Speichels auf die zu den Versuchen benützten Stoffe lieferte in allen Fällen ein negatives Resultat. Dagegen gelang es bei allen Versuchen, durch eine sorgfältige Untersuchung des einige Zeit nach dem jedesmaligen Versuche ausgeschiedenen Harns zu constatiren, dass eine Aufnahme der angewendeten Stoffe in der That durch die Epidermis hierdurch erfolgt sei.

Verfasser führt von den gemachten Versuchen nur vier an, welche man als völlig gelungen bezeichnen kann. Es wurden hiezu nachstehende wässerige Lösungen benützt:

1) 3%ige Lösung von Kalium jodatum;
2) 3%ige Lösung von Natron salicylicum;
3) 2½%ige Lösung von Kalium ferro-cyanatum;
4) 3%ige Lösung von Ferrum lacticum.

1) Versuche mit Jodkalium:

Es wurde der Harn sorgsam verkohlt, sodann ein wässeriger Auszug genommen, und diesem nach Ansäurung mit Schwefelsäure Chlorwasser und Chloroform zugesetzt. Der Nachweis des Jod erschien durch Eintritt der Carminfärbung erbracht.

2) Versuche mit Natron salicylicum:

Nach vorhergegangener Eindickung des Harns bis zur Syrupconsistenz wurde ein sauerer Aetherauszug gemacht Nach Verdunsten des Aethers und Neutralisiren des Rückstandes trat auf Zusatz von Liquor ferri sesquichlorati die charakteristische Reaction (Violettfärbung) ein. Das salicylsaure Natron war in relativ grosser Menge in den Körper diffundirt worden.

3) Versuche mit Ferro cyankalium:

Der Nachweis gelang, indem Zusatz von Salzsäure und Liquor ferry Blaufärbung —Berlinerblau — bewirkte.

4) Versuche mit Ferrum lacticum:

Durch Ausfüllen mit Ammon und Schwefelammon, Auflösung des Niederschlages mit Salpetersäure und Auftreten des Berlinerblau war der Nachweis erbracht.

Als örtliche Nebenerscheinungen, die in der längeren Dauer der Einwirkung des constanten Stromes ausreichende Erklärung finden, zeigte sich bei allen Versuchen intensive Hauthyperämie, an Anode und Kathode Quaddelbildung. Die Quaddeln verschwanden wieder nach Verlauf von einigen Stunden, die Röthung der Haut erst nach einigen Tagen. Bei der Anode zeigte sich noch geringe Schmerzhaftigkeit.

Nach Anwendung von milchsaurem Eisen kam an der Stelle, an welcher die Anode aufgesetzt war — und zwar nur an den Rändern der aufgesetzten imprägnirten Bäusche — Verstopfung sämmtlicher Schweissdrüsen durch bräunliche Pfröpfe (Eisenoxydhydrat) zum Vorschein. Diese Affection war acht Monate nach dem Versuche noch nicht vollständig verschwunden.

Der Nachweis, dass differente Arzneistoffe durch die kathaphorische Wirkung des electrischen Stromes mittlerer Stärke dem thierischen Organismus einverleibt werden können, dürfte somit als gelungen zu betrachten sein.

IV.

Was die Wirkung der durch Electro-Diffusion eingeführten Arzneimittel anlangt, so möchte wohl trotz mangelnder klinischer Belege aus der prompten Reaction des Munk'schen Versuches mittelst salpetersaurem Strychnin, sowie aus dem Umstande, dass der Nachweis der gelungenen Einverleibung schon nach verhältnissmässig kurzer Zeit aus der Abscheidung der betreffenden differenten Stoffe durch den Harn gelang, wohl gefolgert werden können, dass diese Substanzen in die Blutbahn gelangen und daher vorwiegend eine *Allge-*

meinwirkung hervorrufen. Eine *lokale* Einwirkung dürfte wohl vielleicht in einem Falle von monarticularem Gelenkrheumatismus anzunehmen sein, obwohl Verfasser diesen Fall nicht als massgebend oder stichhaltig hinzustellen in der Lage ist, da der weitere Verlauf der Affection in der Folge nicht mehr beobachtet werden konnte:

Es bestand in gedachtem Falle bei einem 21jährigen Mädchen 3 Wochen lang Geschwulst und Unbeweglichkeit des rechten Handgelenks, letztere bedingt durch Schmerzhaftigkeit bei Bewegungsversuchen. Nach ½stündiger Einwirkung des electrischen Stromes auf das erkrankte Gelenk (als Diffusionsstoff wurde salicylsaures Natron angewendet) trat schmerzlose Beweglichkeit des Gelenkes ein. — (Es ist auch nicht auszuschliessen, dass dieses Resultat vielleicht in der blossen Einwirkung des electrischen Stromes als solchen eine Erklärung finden könnte.)

Aus verschiedenen Gründen war es dem Verfasser nicht möglich, für die therapeutische Verwerthung und Verwendbarkeit der durch die Versuche errungenen Erfolge durch klinisches Material praktische Belege beizubringen.

Die Reihe der Versuche ist in Vorstehendem durchaus noch nicht abgeschlossen, wie auch die Methode der Application vermittelst Electro-Diffusion jedenfalls noch mancher Modifikation unterworfen werden dürfte, bevor sie das therapeutische Bürgerrecht erwerben wird. So sind namentlich in *einer* Richtung noch keine Versuche gemacht worden: die Quantität der auf die beschriebene Art eingeführten Arzneimittel zu eruiren; und gerade dieses Moment wäre bei Anwendung von sehr differenten Mitteln, wie dies z. B. die meisten Alkaloide sind, von besonderer Bedeutung. — Es läge ferner nahe, durch Vergrösserung des Durchmessers der Electroden — was selbstredend nur auf Kosten der Stromesdichtigkeit geschehen könnte — eine grössere Hautpartie der kataphorischen Einwirkung des Stromes zugängig zu machen. —

Endlich wäre noch in den Bereich fortgesetzter Versuche die Frage zu ziehen, ob nicht durch Electro-Diffusion die Aufnahme differenter Arzneistoffe, wenigstens mit Bezug auf den Eintritt der betreffenden Reaction, mit derselben Promptheit sich erzielen lasse, wie durch Application per os oder vielleicht auch mittelst subcutaner Injectionen.

Verfasser gedenkt diesen Erwägungen auch für die Folge ein Augenmerk beizumessen und im Falle positiver Resultate hierüber an anderer Stelle zu berichten.

V.

Auf Grund vorstehender Ausführungen glaubt sich Verfasser zu einigen Folgerungen berechtigt. Die Unannehmlichkeiten des Schmerzgefühls, der Quaddelbildung etc. etc. können gegenüber dem Erfolge kaum in Betracht kommen; bilden ja doch z. B. weder der intensiv saure Geschmack der Chinapräparate ein Hinderniss für die Einverleibung per os, noch vermochte die mögliche Complication einer örtlichen Entzündung die subcutanen Injectionen, die überdies auch nicht ganz schmerzlos sind, zu verdrängen.

1) Würde sich die Einführung von Eisen durch Electro-Diffusion empfehlen bei Zuständen, bei denen die Beschaffenheit der Magenschleimhaut eine Zuführung per os nicht gestattet; so bei Phthise, Chlorose, Reizzuständen der Magennerven und sonstigen Magenerkrankungen.

2) Schlechtschmeckende Arzneimittel eignen sich gewiss zur Einführung auf diesem Wege, wie auch individuelle Geschmacks-Idiosynkrasien gegen gewisse Substanzen, die sich am häufigsten und consequentesten in der Kinderpraxis erhalten, die besprochene Methode indiciren.

Verfasser dieses gibt sich nichts desto weniger keinen zu sanguinischen Hoffnungen über die Verwerthbarkeit der Electro-Diffusion hin und betrachtet sie in ihrer jetzigen Gestalt noch als Nothbehelf. Weitere Versuche müssen ergeben, einen wie engen oder weiten Wirkungskreis sie auszufüllen im Stande sein wird.

Die Arbeit ist im pharmakologischen Institut zu Würzburg ausgeführt. Ich danke Herrn Professor Doktor Kunkel für seine liebenswürdige Unterstützung in Rath und That.